

Pulmonaalhüpertensiooniga haigete diagnoosimine ja jälgimine Eestis Euroopa 2009. aasta ravijuhendi kontekstis

Sigrid Järvekülg¹, Ly Anton¹, Eevi Pärsik², Alan Altraja^{3,4}

¹ PERHi kardioloogia keskus,

² PERHi üldisehaiguste keskus,

³ TÜ kopsukliinik,

⁴ TÜ Kliinikumi kopsukliinik

Korrespondent autor:

Sigrid Järvekülg

E-post: sigrid.jarvekylg@regionaalhaigla.ee

Võttesõnad: ravijuhend, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, parema südamepoole kateteriseerimine

Pulmonaalhüpertensiooni (PH) iseloomustab vererõhu tõus kopsuringes. Põhjused võivad olla erinevad, sagedamini seotud erinevate südame- ja kopsuhaigustega, kuid on seoseid ka arvukate mitte kardio-pulmonaalsete haigustega. PH sümptomid kujunevad aeglaselt, sagedamad neist on düspnoe, väsimus, jõuetus, mitteproduktiivne köha, sagedased minestushood, perifeersed tursed jms. Vaevused süvenevad füüsilisel koormusel. Ravimata juhtudel on haiguse prognoos halb.

2009. aastal avaldati Euroopa Kardioloogide Seltsi, Euroopa Kopsuarstide Assotsiatsiooni ning Rahvusvahelise Südame- ja Kopsusiirdamise Seltsi koostöös valminud pulmonaalhüpertensiooni ajakohastatud diagnoosimis- ja ravijuhend (1). Eesti Kardioloogide, Eesti Reumatoloogide, Eesti Kopsuarstide ning Eesti Lastearstide Selts on selle juhendi heaks kiitnud ning soovitanud seda rakendada Eestis. Juhendi taskuvariant on tõlgitud ka eesti keelde, ingliskeelset lisateavet juhendi kohta saab veebilehelt www.escardio.org/guidelines.

Uue ravijuhendi vajaduse tingisid PH erivormi – pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) – diagnoosimise ja ravi paranenud ja teaduspõhised võimalused. (2) Lähtudes ravijuhendi soovistest ning PAH ravi ja diagnoosimise senisest kogemusest ning võimalustest Eestis, on eelnimetatud seltside koostöös koostatud soovitusel PAH-haigete varajaseks väljaselgitamiseks Eestis. Ravisovitusel vastavad Euroopa ravijuhendile, mida Eestis rakendatakse ravimite kättesaadavusest lähtudes, ning ravi alustatakse arstliku konsiiliumi otsuse alusel.

PULMONAALHÜPERTENSIOONI KLASSIFIKATSIOON JA DIAGNOOSIMINE

Pulmonaalhüpertensioon on hemodünaamiline ja patofüsioloogiline seisund, mille korral keskmine kopsuarteri rõhk (PAP) rahuolekus, mõõdetud parema südamepoole kateteriseerimisel (RHC), on ≥ 25 mm Hg (3, 4). RHC-l mõõdetud hemodünaamiliste näitajate alusel eristatakse PH prekapillaar-

Tabel 1. PH definitsioonid RHC-l mõõdetud hemodünaamiliste näitajate järgi*

	Näitajad	Kliiniline rühm**
Pulmonaalhüpertensioon (PH)	Keskmine PAP ≥ 25 mm Hg	Kõik
Prekapillaarne PH	Keskmine PAP ≥ 25 mm Hg PWP ≤ 15 mm Hg CO normaalne või vähenenud**	1. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon 2. Kopsuhaigustest tingitud PH 3. Krooniline trombembooliline PH 4. PH teadmata ja/või mitmeteguriliste mehhanismidega
Postkapillaarne PH	Keskmine PAP ≥ 25 mm Hg PWP ≥ 15 mm Hg CO normaalne või vähenenud**	2. PH tingituna vasaku südamepoole haigustest
passiivne reaktiivne (ebaproportsionaalne)	TPG ≤ 12 mmHg TPG ≥ 12 mmHg	

RHC – parema südamepoole kateteriseerimine; CO – südame minutimaht; PAP – kopsuarteri rõhk; PH – pulmonaalhüpertensioon; PWP – kopsuarteri kinnikiilumisrõhk; TPG – transpulmonaalne rõhugradient (keskmine PAP – keskmine PWP)

* Kõik mõõtmised on tehtud rahuolekus

** Tabeli 3 alusel

** Südame minutimaht võib olla suur hüperkineetiliste seisundite korral, nagu šunt süsteemsest vereringest kopsuringesse (ainult kopsuringes), aneemia, hüpertüreoidism.

set ja postkapillaarset vormi. Tabelis 1 on esitatud PH definitsioonid RHC tulemuste alusel ja näidatud, millistele kliinilistele seisunditele iga PH-vorm iseloomulik on.

PH olemasolu tõenäosust saab hinnata Doppleri ehhokardiograafial (EhhoKG), mis võib anda PH valepositiivse või valenegatiivse diagnoosi. Tabelis 2 on toodud PH esinemise tõenäosuse kriteeriumid EhhoKG-l.

PHga seotud seisundid jagatakse 5 kliinilisse rühma sõltuvalt patogeneetilisest mehhanismidest, mis on otsustavad ravitaktika valikul (vt tabel 3). Esimeses kliinilises rühmas eristatakse 2 alagruppi 1 ja 1' (5–9).

Kaasasündinud südamerikete korral, kui esineb verevoolu šunt süsteemsest vereringest kopsuringesse, kujuneb teatud

Tabel 2. PH esinemistõenäosuse kriteeriumid TR V_{max} ja Doppleri ehhokardiograafia hinnatud rahuoleku-PaPS (eeldusel, et RA normaalne rõhk on 5 mm Hg) ning teiste PH-le viitavate ehhokardiograafiliste tunnuste alusel (1)

Ehhokardiograafiline diagnoos: PH on ebatõenäoline	
TR $V_{max} \leq 2,8$ m/s, PaPS ≤ 36 mm Hg ja teiste PH-le viitavate ehhokardiograafiliste tunnuste puudumine	
Ehhokardiograafiline diagnoos: PH on võimalik	
TR $V_{max} \leq 2,8$ m/s, PaPS ≤ 36 mm Hg, kuid teiste PH-le viitavate ehhokardiograafiliste tunnuste esinemine	
TR $V_{max} 2,9\text{--}3,4$ m/s, PaPS 37–50 mm Hg koos teiste PH-le viitavate ehhokardiograafiliste tunnustega või ilma	
Ehhokardiograafiline diagnoos: PH on tõenäoline	
TR $V_{max} >3,4$ m/s, PaPS >50 mm Hg koos teiste PH-le viitavate ehhokardiograafiliste tunnustega või ilma	
PH skriinimiseks ei soovitata koormus-Doppler-ehhokardiograafiat	

PH – pulmonaalhüpertensioon; TR – trikuspidaalregurgitatsioon; V_{max} – maksimumkiirus; PaPS – kopsuarteri süstoolne rõhk; RA – südame parem koda

Tabel 3. Pulmonaalhüpertensiooni ajakohastatud kliiniline klassifikatsioon (1, 8)

1. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)
1.1. Idiopaatiline 1.2. Pärilik 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, endogliini geenide mutatsioonid (kaasasündinud hemorraagilise teleangiiektaasiaga või ilma) 1.2.3. Teadmata põhjusega 1.3. Ravimite ja toksiinidega seotud 1.4. Seotud mõne järgneva haigusega 1.4.1. Sidekoehaigused 1.4.2. HIV-infektsioon 1.4.3. Portaalhüpertensioon 1.4.4. Kaasasündinud südamerikked 1.4.5. Skistosomiaas 1.4.6. Krooniline hemolüütiline aneemia 1.5. Vastsündinute persisteeriv pulmonaalhüpertensioon
1.' Pulmonaalne venooklusiivne haigus ja/või pulmonaalne kapillaarne hemangiomatoos
2. Pulmonaalhüpertensioon tingituna vasaku südamepoole haigustest
2.1. Süstoolne düsfunktsioon 2.2. Diastoolne düsfunktsioon 2.3. Südameklapirikked
3. Pulmonaalhüpertensioon tingituna kopsuhaigustest ja/või hüpokseemiast
3.1. Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus 3.2. Interstitsiaalne kopsuhaigus 3.3. Muud kopsuhaigused kombineeritud obstruktiivsete ja restriktiivsete muutustega 3.4. Uneaegsed hingamishäired 3.5. Alveolaarne hüpoventilatsioon 3.6. Pikaajaline kõrgustes viibimine 3.7. Arenguanomaaliad
4. Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon (CTEPH)
5. Ebaselgete ja/või mitmeteguriliste mehhanismidega pulmonaalhüpertensioon
5.1. Hematoloogilised haigused: müeloproliferatiivsed haigused, splenektomia 5.2. Süsteemsed haigused, sarkoidoos, pulmonaalne Langerhansi-rakuline histiotsütoos, lümfangioleiomiomatoos, neurofibromatoos, vaskuliitid 5.3. Metaboolsed haigused: glükogeeni salvestustõbi, Gaucher' tõbi, kilpnäärmehaigused 5.4. Muud: kasvaja tingitud obstruktsioon, fibroosieriv mediastiniit, dialüüsravil krooniline neerupuudulikkus

BMPR2 – luu morfogeneetilise valgu 2. tüüpi retseptor.

ALK1 – aktiiviini retseptori sarnane kinaas.

Tabel 4. PAHga seotud kaasasündinud šuntide (süsteemsest vereringest kopsuvereringesse) kliiniline klassifikatsioon (1, 24)

A. Eisenmengeri sündroom
Kõik suurtest defektidest tingitud šundid süsteemsest ringest kopsuvereringesse, mille tagajärjel on oluliselt tõusnud PVR ja mille tulemusena šunt on pöördunud (kopsuvereringest süsteemsesse) või on kahesuunaline. Esinevad tsüanoos, erütrotsütoos ja mitmete elundite haaratus.
B. PAH, mis on seotud šundiga süsteemsest vereringest kopsuvereringesse
Mõõduka kuni suure defektiga patsientidel kerge kuni mõõduka PVRi tõusuga, kusjuures enamasti šunt süsteemsest vereringest kopsuvereringesse veel püsib, puudub rahuoleku tsüanoos.
C. Väikeste* defektidega seotud PAH
Väikeste defektide korral (tavaliselt vatsakeste vaheseinadefekt läbimõõduga < 1 cm ja kodade vaheseinadefekt läbimõõduga < 2 cm mõõdetuna ehk kardioograafial) on kliiniline pilt väga sarnane idiopaatilise PAHiga.
D. PAH pärast korrigeerivat südameoperatsiooni
Nendel juhtudel on kaasasündinud südamerike korrigeeritud, kuid PAH jääb püsima vahetult pärast operatsiooni või tekib taas mõned kuud või aastad pärast operatsiooni ilma olulise kaasasündinud kahjustuse postoperatiivse jääkdefektita või korrigeerivast operatsioonist tingitud võimalike põhjusteta.

PAH – pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon; PVR – pulmonaalne vaskulaarne resistentsus.

* Suurus on kohaldatav täiskasvanud patsientide korral.

juhtudel PAH. Tabelis 4 on toodud nende seisundite kliiniline klassifikatsioon. Selle alusel on võimalik täpsemini iseloomustada erinevaid kaasasündinud südameriketega seonduvaid PAH vorme.

Südame- ja kopsuhaigustest tingitud PH-juhtude korral (kliinilised rühmad 2 ja 3) puudub seni PAH-spetsiifilise ravi kasutamisel teaduspõhine näidustus ning nende seisundite uurimine ja jälgimine kliinilistes ravimiuuringutes on jätkuvalt vajalik. Mõnedel juhtudel, näiteks vasaku südamepoole puudulikkusest või rikkest tingitud PH korral, võib PAH-spetsiifiline ravi hoopis patsiendi seisundit halvendada, suurendades näiteks kopsuringe läbilaskvuse tõusu tõttu vasaku vatsakese eelkoormust (10).

Viimastel aastatel on saavutatud edu kopsuarterite kroonilisest trombembooliast tingitud PH (CTEPH, 4. kliiniline grupp) ravis (11). Sisuliselt on tegemist prekapilaarse verevoolutakistuse suurenemisega, seega arteriaalse hüpertensiooniga kopsuringes. CTEPHd peetakse kirurgiliselt ravitavaks kopsuarteri endarterektoomia abil, kui kirurg konkreetset juhul ei arva teisiti. Tänu kirurgilisele ravile on CTEPH-I sisuliselt ainsa PH vormina olemas tervistumise perspektiiv (11).

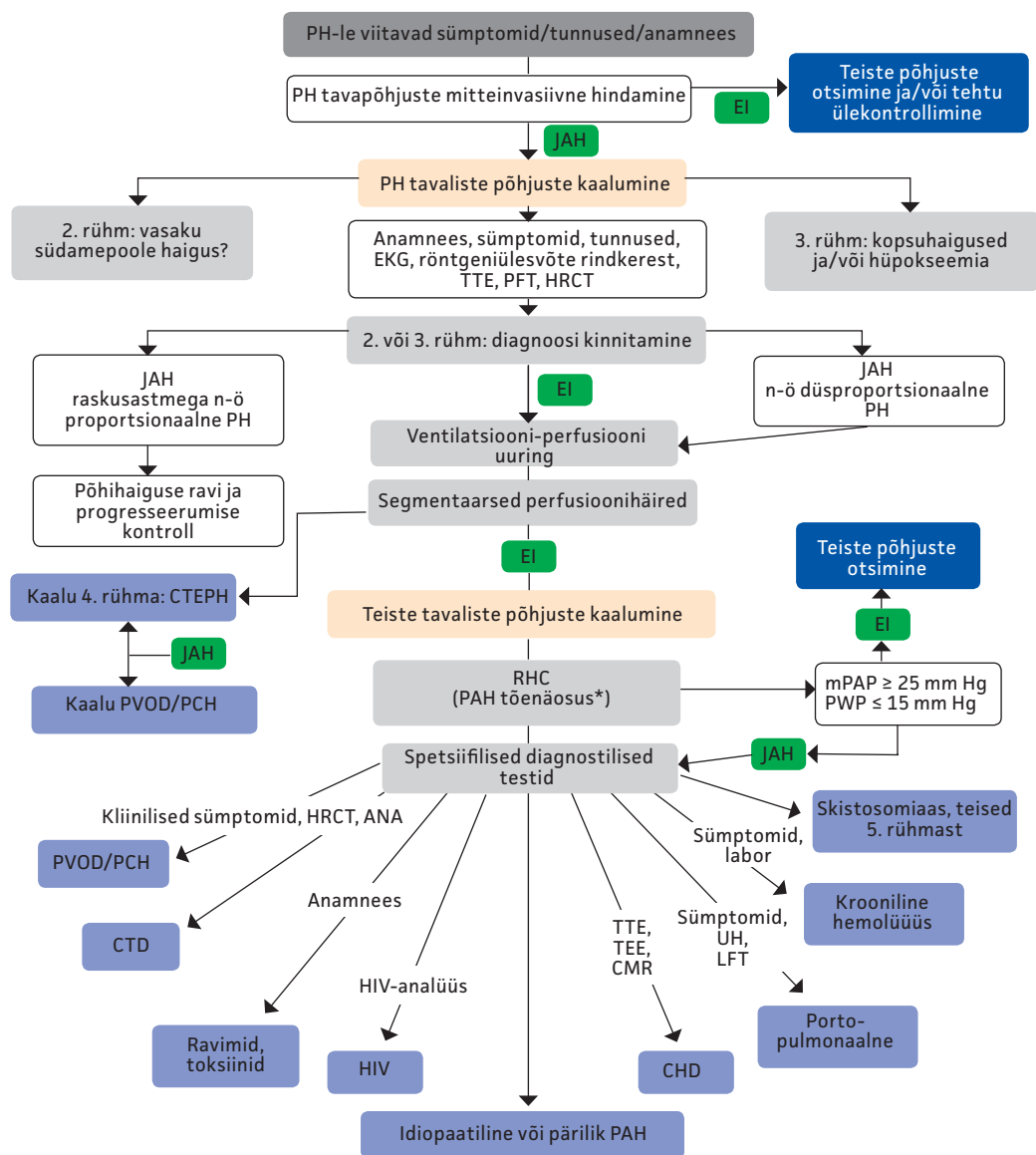
PAH on välistamisdiagnoos. Diagnostiliste protseduuride valikul on rõhuasetus võimalike PHd põhjustavate haiguste välistamisel, alustades sagedamini esinevatest nagu vasaku südamepoole haigused, kopsuhaigused jt (vt joonis 1). Sellest tuleneb ka südame- ja kopsufunktsiooni näitajate

objektiveerimise vajadus. Lisaks on need andmed edaspidi väga olulised patsiendi seisundi muutuse hindamisel.

PAH lõpliku diagnoosi aluseks on südame parema poole kateteriseerimine, mille käigus mõõdetakse otsesed rõhud tsentraalveenis, südame parema poole õntes ja kopsuarteri kinnikiilumisrõhk (PaWP). PaWP-d hinnatakse ligilähedase võrdseks südame vasaku vatsakese lõppdiastoolse rõhuga (12). Vasoreaktiivsustest (VRT) on kindlasti vajalik idiopaatilise, päriliku ja anoreksigeenidest tingitud PAH korral, sest positiivse reaktiivsusega patsientide ravi kaltsiumikanali blokaatoritega on väga tulemuslik ja võimaldab väljendunud sümptomaatikaga patsiendi muuta sisuliselt kaebustevabaks (13–15). Teiste nn seotud PAH vormide (vt tabel 3) korral ei ole sellist positiivset tulemust kaltsiumikanali blokaatoritega näidatud ja VRTd ei peeta seetõttu oluliseks.

Korduv RHC on näidustatud PAH diagnoosiga haige seisundi hindamisel dünaamikas ning spetsiifilise ravi tõhususe hindamisel ja objektiveerimisel.

PH käsitlemisel on oluline eesmärgipõhine ravitaktika. Tegemist on sündroomiga, mille ravita jätmine on haigele saatuslike tagajärgedega, õigeaegse ja eesmärgistatud raviga on seevastu võimalik haige eluiga oluliselt pikendada ja elukvaliteeti parandada (16, 17). Selle eesmärgi saavutamisel on siiani suurimaks takistuseks haiguse diagnoosimine hilisstaadiumis, väljendunud sümptomite foonil, mis tegelikult viitab juba südame parema vatsakese puudulikkusele (18–21).



ANA – tuumavastased antikehad; CHD – kaasasündinud südamerikked; CMR – südame magnetresonantsuuring; CTD – sidekoehaigus; rühm – kliiniline rühm (vt tabel 3); HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus; HRCT – peenealduskompuutertomograafia; LFT – maksafunktsiooni analüüsid; mPAP – kopsuarteri keskmine rõhk; PAH – pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon; PCH – pulmonaalne kapillaarne hemangiomatoos; PFT – kopsufunktsiooni test; PH – pulmonaalhüpertensioon; PVOD – pulmonaalne venooklusivne haigus; PWP – kopsuarteri kinnikiilumisrõhk; RHC – parema südamepoole kateteriseerimine; TEE – söögitorukaudne ehokardiograafia; TTE – transtorakaalne ehokardiograafia; UH – ultraheliuuring
* Vt tabel 4.

Joonis 1. Pulmonaalhüpertensiooni diferentsiaaldiagnostika algoritm.

PH KÄSITLUS EESTIS

Eestis tehakse südame parempoolsete õõnte kateteriseerimist Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja TÜ Kliinikumis.

PAH-spetsiifiliseks suukaudseks raviks on Eestis praegu patsientidele kättesaadavad fosfodiesteras-5 inhibiitoritest (PDE5I) sildenafiliil ja endoteliini retseptorantagonistidest (ERA) bosentaan. Lähiajal lisanduvad ambrisentaan (ERA) ja inhaleeritav iloprost (prostaglandiin I₂ analoog). Nimetatud ravimeid ordineeritakse nii monoterapiaplane

kui ka kombineerituna, iga ravimiklassi esindajast kasutatakse korraga ainult ühte ravimit (22–24).

SOOVITUSED PAH-HAIGETE KIIREMAKS LEIDMISEKS JA DIAGNOOSIMISEKS

I. Riskirühmad

Eesmärgiks on avastada PH-le viitavad sümptomid – füüsilise võimekuse langus, õhupuudustunne, rindkerevalu –, mis ei

vasta olemasolevale põhihaigusest põhjustatud kahjustuse ulatusele koronaarhaiguse ja obstruktiivse kopsuhaiguse tüüpiliste riskitegurite puudumise korral (12, 25).

A. Sklerodermia jt süsteemse sidekoehaigusega patsientide käsitus

1. Kliinilise seisundi hindamine, suunitletud küsitlus, läbivaatus igal külastusel.
2. Esmaselt diagnoositud sklerodermia puhul vajalik teha EhhoKG (26, 27).
3. EhhoKG tehakse sümptomite tekke korral; sümptomiteta sklerodermia-patsientidel teha ehokardiograafia rutiinselt 1 kord aastas.

B. Idiopaatilise PAHga (IPAH) patsientide lähisugulaste käsitus

1. Kinnitatud IPAH diagnoosiga patsiendi lähisugulastel teha kliinilise seisundi hindamine, suunitletud küsitlus, läbivaatus perearsti juures, kopsuröntgen, EKG; viidete korral parema vatsakese hüpertroofiale/ülekoormusele teha EhhoKG.
2. Selgitustöö haiguse olemusest ja võimalikest sümptomitest, mille ilmnedes on vajalik teha EhhoKG.

C. Kaasasündinud südameriketega haigete käsitus (24)

1. Jälgimine lastekardioloogi juures südamerikke raskusest lähtudes, edaspidi kardioloogi juures; EhhoKG ja RHC vajadus sõltub seisundist ning jälgiva kardioloogi (või konsiiliumi) otsusest.
2. Šundiga südamerikke avastamisel täiskasvanueas teha EhhoKG suunilusega hinnata kopsuringe rõhku ja südame parema vatsakese süstoolset funktsiooni; viidete korral rõhu tõusule kopsuringes teha RHC.

Eestis ei ole veel PAH-spetsiifilise ravi soodustust südameriketega seoses oleva PAH korral, lähtudes rahvusvahelistest ravisoovitustest, on ülevaatamisel taotlus rakendada ravimisoodustust Eisenmengeri sündroomiga (pöördunud šundiga) patsientidele.

D. HIV, portaalhüpertensiooni, hemolüütilise aneemia ja teiste haruldaste PAHga seostuvate haigustega patsientide (klassifikatsioonis 1. ja 5. kliiniline rühm) käsitus

Eestis ei ole nende haigustega patsientidele PAH-spetsiifiliste ravimite soodustust, seega praegu nende haigete ravi vastavate

preparaatidega ei ole majanduslikel põhjustel võimalik. PH lisandumine mis tahes haigusele komplitseerib seda ning halvendab oluliselt prognoosi. Kõigil eespool nimetatud patsientidel on sümptomite tekkimise korral näidustatud ehokardiograafia.

II. Patsiendid PAH kliinilise kahtlusega

Siia kuuluvad patsiendid, kes kaebavad füüsilise võimekuse halvenemist, õhupuudustunnet, rindkerevalu, teadvusekao episoodide füüsilisel koormusel ning kelle sümptomid ei vasta varem diagnoositud haiguse raskusele ja/või kellel puuduvad isheemiatõve ning kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse tavalised riskitegurid.

A. Diagnoosi täpsustamine

1. Lähtudes kaebustest tehakse rutiinsed mitteinvasiivsed uuringud.
2. Südame parema poole ülekoormuse tunnused EKG-l, kopsude röntgenogrammil, EhhoKG-l annavad viite PH võimalikule esinemisele.
3. Kopsude funktsionaalsed uuringud (vajaduse korral uneapnoe suunatud uuringud) ning kopsude peeneralduskompuutertomograafia (KT-) uuring aitavad eristada 2. ja 3. kliinilise rühma PHga kulgevaid haigusi.
4. Uuringud kroonilise trombemboolia (CTEPH) suhtes (ventilatsiooni-perfusiooni uuring, kopsude KT-angiograafia), kui eelnevatel uuringutel PH põhjus ei ilmne või kui nende tulemus ei sobi proportsionaalselt PH jaoks.

Kroonilise trombemboolia välistamiseks soovitatakse esimesena ventilatsiooni-perfusiooni uuringut, mille negatiivne vastus välistab üldjuhul CTEPHi. Kui perfusiooni-uuringu leid viitab võimalikule trombembooliale, siis on kopsuarteri trombemboolia (KATE) diagnoosi kinnitamiseks vajalik kopsude KT-angiograafia ja kirurgilise ravi võimalikkuse hindamiseks kopsuarteri angiograafia.

5. RHC ja vasoreaktiivsustest (VRT) on vajalikud, kui eelnevate uuringutega on välistatud 2. ja 3. kliinilise rühma haigused PH põhjusena.

B. Parema südamepoole kateteriseerimise (RHC) näidustused

Eestis on haigekassa ja Sotsiaalministeeriumiga kokkulepe, et PAH-spetsiifiliste

ravimite 100% soodustus kehtib patsientidele, kellel on diagnoositud idiopaatiline või pärilik PAH või süsteemse sidekoehaigusega seotud PAH, mis on kinnitatud invasiivsete mõõtmistega ja kui tehtud vasoreaktiivsustest on negatiivne. Siiani on RHC peamine näidustus Eestis olnudki PAH ravi alustamiseks ravimisoodustuse kriteeriumide täitmine.

Järgides Euroopa ravijuhendeid ja oma töö analüüsi tulemusi, oleme RHC näidustusi laiendanud. RHC peab toimuma keskuses, kus on olemas vastav kogemus ja piisav hulk PAH diagnoosiga haigeid ravil ning jälgimisel. Eestis peame vajalikuks, et oleks 2 keskust: TÜ Kliinikum ja PERH.

RHC on näidustatud, kui

1) mitteinvasiivsete uuringutega (EhhoKG) on näidatud, et PH esinemine on tõenäoline ning välistatud on oluline südame vasaku poole haigus (klassifikatsiooni kliiniline rühm 2) ja/või kopsukahjustus (klassifikatsiooni kliiniline rühm 3);

2) ehokardiograafial on PH esinemine võimalik ning 2. või 3. kliinilise rühma PH on eelnevate uuringutega välistatud ja patsiendil esineb mõni PAH riskitegur (IPAH lähisugulasel, süsteemne sidekoehaigus, hemolüütiline aneemia jt 1. ja 5. kliinilise grupiga seostuvad haigused);

Enne RHCd peavad haigel olema tehtud funktsionaalse seisundi hindamine, vere kliiniline ja biokeemiline analüüs ning hüübimisanalüüsid, eespool loetletud instrumentaalsed mitteinvasiivsed uuringud. Haige funktsionaalset seisundit hinnatakse WHO (Maaailma Terviseorganisatsiooni) PH funktsionaalse klassifikatsiooni (vt tabel 5) alusel ning 6 minuti jooksul käidud distantsti (6 minuti kõnnitest) põhjal.

Oleme välismaa kolleege eeskujuks võttes (Soome, Itaalia) välja töötanud spetsiaalse saatekirja, kus on kirjas patsiendi andmed, lühianamnees, kasutatav ravi, dokumenteeritud eespool loetletud uuringute tulemustest olulisem kuupäevaliselt, ning kui tegemist on korduva kateteriseerimisega, siis eelneva uuringu tulemused ja järeldused.

RHC tulemus väljastatakse samas formaadis, lisaks eelnevale infole on kirjas südamesiseste mõõtmiste tulemused ning nende interpretatsioon. Korrektelt vormistatud saatekirjad ja protseduuriprotokollid on ravikvaliteedi üheks osaks ning annavad tagantjärele võimaluse objektiivselt hinnata ravi tulemusi ja teha järeldusi. Samuti on korrektne RHC protokoll PAH-spetsiifilise ravi alustamise konsiiliumotsuse aluseks.

C. RHC tegemise sagedus

1. Esmene ehk baasmõõtmine tehakse PAH diagnoosi kinnitamiseks. Esimesel kateteriseerimisel tehakse vajaduse korral VRT, mis ravijuhendi kohaselt toimub NO inhalatsiooniga. Ravijuhendis on ette nähtud VRT tegemine ainult idiopaatilise, päriliku või anoreksigeenidest tingitud PAH korral. Kuna Eestis on ravisoodustuse saamine seotud VRT tegemisega (vt eespool), siis teeme esmasel RHC-l kinnitatud PAH diagnoosi korral kõikidel patsientidel ka VRT.

2. Korduv RHC on vajalik 3–6 kuud pärast PAH-spetsiifilise ravi alustamist või raviskeemi muutmist. Hemodünaamilised parameetrid annavad objektiivseima aluse raviefektiivsuse hindamiseks ja vajaduse korral kombinatsioonravi alustamiseks. Kui kordus-RHC-l pärast ravi alustamist vastavad tulemused eesmärgile, siis on järgmine RHC näidustatud seisundi kliinilise halvenemise

Tabel 5. WHO pulmonaalhüpertensiooni funktsionaalne klassifikatsioon

WHO klass	Seisundi iseloomustus
I	Patsiendid, kellel pulmonaalhüpertensioon ei piira füüsilist aktiivsust. Tavaline füüsiline aktiivsus ei põhjusta koormusele mittevastavat hingeldust, väsimust, rindkerevalu ega presüünkoopi.
II	Patsiendid, kellel pulmonaalhüpertensioon piirab vähesel määral füüsilist aktiivsust. Rahuolekus ebamugavustunne puudub. Tavaline füüsiline aktiivsus põhjustab tavapärasest suuremat hingeldust, väsimust, rindkerevalu või presüünkoopi.
III	Patsiendid, kellel pulmonaalhüpertensioon piirab märkimisväärselt füüsilist aktiivsust. Rahuolekus ebamugavustunne puudub. Tavalisest kergem füüsiline aktiivsus põhjustab tavapärasest suuremat hingeldust, väsimust, rindkerevalu või presüünkoopi.
IV	Pulmonaalhüpertensiooniga patsiendid, kes ei ole võimelised ühekski füüsiliseks soorituseks, ilma et neil tekiks sümptomid. Neil ilmnevad parema vatsakese puudulikkuse tunnused. Hingeldus ja/või väsimus võivad esineda ka rahuolekus. Mis tahes füüsiline aktiivsus põhjustab ebamugavustunde süvenemist.

korral. Stabiilses seisundis haigele tehakse kordus-RHC 3–5 aasta tagant, hinnates invasiivse protseduuri riski ja selle võimaliku kasu.

3. Kordus-VRT on näidustatud varem positiivse VRTga patsientidel, kellel kaltsiumiantagonistide ravi foonil on kliiniline seisund ja hemodünaamika näitajad halvenenud.

D. Spetsiifilisel ravil olevate PAH diagnoosiga haigete jälgimine

1. Ühe kuu möödumisel spetsiifilise ravi alustamisest on vajalik kliinilise seisundi hinnang ning vereanalüüsid. Soovitavalt tehakse see keskuses või ravisutuses, kus eelnevalt on antud kliinilise seisundi hinnang. Üks kuu pärast spetsiifilise ravi alustamist võib patsiendi kliiniline seisund oluliselt halveneda, kui tegu on harva esineva pulmonaalse venooclusiivse haiguse (PVOD) või üliharuldase pulmonaalse kapillaarse hemangiomatoosiga (PCH), mis sümptomite ja uuringute tulemuste poolest sarnanevad PAHga ning mille diagnoosimine on äärmiselt keeruline. Sageli ongi nende haiguste üheks diagnoosi kriteeriumiks seisundi halvenemine PAH-spetsiifilise ravi foonil. Ravi alustamisel tuleb haiget informeerida seisundi halvenemise võimalusest ja soovitada haigel sellisel juhul kohe ühendust võtta oma raviarstiga.

2. Maksaensüümide analüüsid (ASAT, ALAT, γ -GT) tehakse 1 kord kuus ERA-ravi (bosentaan, ambrisentaan) foonil, ravi muutmise korral 2-nädalaste intervallidega; pikemat aega ERA-ravil oleval stabiilses seisundis haigel vähemalt 1 kord 2 kuu jooksul. Bosentaanravi alustatakse 1. kuu jooksul poole väiksemas annuses, kui kõrvaltoimeid ei ilmne, suurendatakse annus tavadoosini ($125 \text{ mg} \times 2$). Kõige sagedasem kõrvaltoime on maksa transaminaaside tõus, mistõttu kogu bosentaanravi ajal on vajalik pidev maksanäitajate jälgimine. Analüüse võib teha oma perearsti juures, oluline on järjepidevus ja analüüsides tekkinud kõrvalekalletele õigeaegne reageerimine. Patsient peab olema teadlik võimalikest kõrvaltoimetest.

3. Hemoglobiini sisalduse määramine on vajalik ERA-ravi foonil 1 kord kuus esimesel kolmel kuul, edasi 3–4 korda aastas. Hemoglobiini sisalduse vähenemine on teine sagedasem kõrvaltoime, mis stabiliseerub esimese kolme kuu jooksul.

4. INR kontroll tehakse skeemist lähtudes. Antikoagulantravi on näidustatud IPAHA-haigetel, teistel PAH-juhtudel määratakse see sõltuvalt konkreetsest olukorrast ja kaasuvatest haigustest.

5. Kolm kuud pärast ravi alustamist/ muutmist tehakse seisundi kliiniline hinnang (WHO klassifikatsiooni alusel), 6 minuti kõnnitest, määratakse veres B-tüüpi natriureetiline peptiid (proBNP). Et 6 minuti kõnnitesti tulemused oleksid võrreldavad, tuleks testida soovitatavalt keskuses või ravisutuses, kus eelnevalt on antud kliinilise seisundi hinnang.

6. Kolm kuni kuus kuud pärast ravi alustamist/ muutmist tehakse kordus-RHC, seisundi kliiniline hinnang (WHO klassifikatsiooni alusel), 6 minuti kõnnitest, määratakse proBNP. Uuringud teha PAH-keskuses.

7. Stabiilses seisundis haigel toimub kliinilise seisundi hindamine (WHO klassifikatsiooni alusel, 6 minuti kõnnitest, analüüsid) 3–4-kuuliste intervallidega ja seda soovitatavalt keskuses või ravisutuses, kus eelnevalt on antud kliinilise seisundi hinnang.

8. Seisundi halvenemise korral tehakse seisundi kliiniline hinnang (WHO klassifikatsiooni alusel, 6 minuti kõnnitest sõltuvalt seisundist), analüüsid, k.a proBNP, ja seda soovitatavalt ravisutuses, kus patsient oli jälgimisel, seejärel suunata edasi PAH-keskusesse.

E. Kroonilise trombembooliaga (CTEPH) haigete jälgimine (28–30)

1. Kordus-EhhoKG tehakse 3–6 kuud pärast ägedat (värsket) kopsuarteri trombemboolia (KATE) episoodi, kui haiglaperioodil diagnoositi EhhoKG-l PH.

2. PH olemasolu ja dünaamika dokumenteeritakse, võimaluse korral kaasatakse haige kliinilistesse ravimiuuringutesse PAH-spetsiifiliste ravimitega.

CTEPH on kogu maailmas üks järjest sagedamini esiletulev PH põhjus (> 8% KATE läbiteinutest) ja tema patogeneesis osalevad sarnased mehhanismid, mis idiopaatilise või seotud PAH korral. Euroopa ravijuhendi järgi võib PAH-spetsiifiline konservatiivne ravi CTEPH-haigetel olla soovitatav, kui 1) patsient ei sobi kirurgiliseks raviks; 2) patsienti on ravitud enne operatsiooni hemodünaamika parandamiseks; 3) patsiendil jääb pärast operatsiooni püsima

jääk-PH või tekib see uuesti. Eestis ei kehti praegu CTEPH-haigetele PAH-spetsiifiliste ravimite soodustust.

KIRJANDUS

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243–78.
- Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:111–5.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–94.
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–800.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–9.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43–54.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):13S–24S.
- Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–907.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1122–7.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–23.
- Hoeper MM, Rubin LJ. Update in pulmonary hypertension 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:499–505.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
- Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394–403.
- Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080–6.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):40S–47S.
- Chin KM, Channick RN, Kim NH, et al. Central venous blood oxygen saturation monitoring in patients with chronic pulmonary arterial hypertension treated with continuous IV epoprostenol: correlation with measurements of hemodynamics and plasma brain natriuretic peptide levels. *Chest* 2007;132:786–92.
- Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, et al. Pulmonary Hypertension. Pocket Guidelines. 2009. Saadaval <http://www.esccardio.org/guidelines-surveys/products/pocket/Pages/PAH.aspx>.
- Voekel N, Truder R, Weir E. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin L, Rich S, eds. *Primary Pulmonary Hypertension*. New York, Marcel Dekker 1997:83–129.
- Abraham D, Dashwood M. Endothelin-role in vascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 (Suppl 5):v23–4.
- Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 (Suppl 5):v14–5.
- Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;120:198–204.
- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719–25.
- Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005–11.
- Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615–21.
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–20.
- Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:608–14.
- Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:601–7.

LÜHIDALT

Rohkelt kofeiini sisaldavad joogid võivad ka tervetel teismelistel põhjustada kodade fibrillatsiooni

Kofeiin on naturaalne kesk-ja perifeerse närvisüsteemi stimuleerija, mida leidub kohvi- ja kakaoubades ning teelehtedes. Kofeiini poolestusaeg organismis erineb indiviiditi 2,5 kuni 10 tunnini. Pike-maegne suurtes kogustes kofeiini tarbimine üldiselt pikendab poolestusaega.

Viimastel aastatel on kiiresti kasvanud kofeiini sisaldavate nn energijookide tootmine ja tarbi-

mine ning need muutuvad laste ja noorte hulgas samuti järjest enam populaarsemaks. Eestis on selliste jookide esindajatest enam levinud Red Bull. Purk seda jooki sisaldab kofeiini 4 korda enam, kui 500 ml limonaadi, samas on vähe on teada rohke hulga energijookide tarbimisega seotud terviseriskidest.

Hiljuti kirjeldati kahe noormehe (14 ja 16 a vanad) haigusjuhte, kellel kujunes järgmisel päeval pärast mitme purgi Red Bulli tarbimist kodade fibrillatsioon ja nad pöördusid haigla EMOsse. Mõlemad noormehed olid seni täiesti terved. Ühel noormehel

normaliseerus südamerütm kohe pärast 1 kehakaalu-kilogrammi kohta 7,5 mikrogrammi digoksiini manustamist. Teisel poisil taastus siinusrütm 24 tunni jooksul pärast 2 liitri füsioloogilise lahuse infusiooni. Järelkontrollil 1 kuu pärast ei esinenud kummalgi poisil muutusi EKGs. Autorid rõhutavad, et nii arstid kui ka üldsus on siiani vähe informeeritud energijookide liigse tarvitamisega seotud ohtudest.

ALLIKAS

Rocco JF, et al. Atrial fibrillation in healthy adolescents after highly caffeinated beverage consumption. *J Med Case Reports* 2011;5:18.